

II. melléklet

Az EMA által kiadott elutasítással kapcsolatos tudományos következtetések és indoklások

Tudományos következtetések

A Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összegzése

A Norditropin egy szomatropin elnevezésű, rekombináns DNS technológiával előállított, humán növekedési hormont tartalmazó készítmény, amely forgalomba hozatali engedélyét az Európai Unióban a kölcsönös elismerési eljárás keretében kapta meg. A Norditropin jóváhagyására a 2001/83/EK irányelv 8(3) cikke szerint került sor.

2010. május 14-én a forgalomba hozatali engedély jogosultja az MRP keretében II. típusú módosítási kérelmet nyújtott be a Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro és kapcsolódó nevek (DK/H/0001/005-007 és 011-016/II/078) vonatkozásában a javallatok kiterjesztése érdekében.

Mivel a referencia és az érintett tagállamok nem jutottak megállapodásra a módosítás tekintetében, 2011. április 20-án Dánia beterjesztést nyújtott be a Bizottság 1234/2008/EK rendeletének 13. cikke értelmében. A CHMP-nek arról kellett véleményt alkotnia, hogy szükséges-e a forgalomba hozatali engedélyt módosítani úgy, hogy az tartalmazza az alábbi javallatot:

„A növekedés és testfelépítés javítása megfelelő genetikai vizsgálattal igazolt Prader-Willi szindrómában (PWS) szenvedő gyermekek esetében”.

A beterjesztési eljárás 2011. május 19-én kezdődött.

A PWS egy genetikai rendellenesség. A PWS incidenciája körülbelül 10 000-29 000 élveszületésenként 1. A diagnózis alapját genetikai vizsgálat és klinikai eredmények képezik.

A tünetek között a következők szerepelhetnek: alacsony termet, értelmi fogyatékoság, viselkedési problémák, hormonális zavarok, gyenge izomtónus, hiperfágia és hipoaktivitás. E két utóbbi gyermekkorban obezitáshoz vezethet. A pubertáskori fejlődés is késik, és gyakran nem teljes. A PWS-ben szenvedő nők többségét amenorrhea jellemzi.

A PWS-ben szenvedő gyermekek gyakran egyidejűleg (az alkalmazott provokációs vizsgálattól függően 40-100%-os) növekedési hormon hiányban (GHD) is szenvednek.

Európában két rekombináns növekedési hormon készítmény engedélyezett a PWS-ben szenvedő gyermekek kezelésére.

A Novo Nordisk kérelmével benyújtott, a javasolt indikációt alátámasztani hivatott vizsgálati adatokat az ellenző tagállamok nem találták elégségesnek (nyílt, nem kontrollált és retrospektív vizsgálat) és megfelelő minőségűnek (széles dózistartományt használtak, testmagasság hiányos mérése). Emellett azt is kifogásolták, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja egy másik növekedési hormon készítmény adataira hivatkozik az adott javallat kérelmezésekor, mivel a Norditropin nem hasonló orvosi biológiai készítményként lett engedélyezve.

A kérelmezett javallatra vonatkozó hatásosság és biztonságosság igazolása érdekében a kérelmezési dokumentáció a GHLiquid-1961 vizsgálaton alapult. E vizsgálat a PWS-ben szenvedő gyermekek alacsony termetét felmérő, off-label (indikáción kívüli) Norditropin kezelésére vonatkozó, retrospektív, megfigyeléses, nyílt, többközpontú, nemzetközi vizsgálat volt.

A vizsgálat elsődleges célkitűzése a testmagasságra vonatkozó szórás pontszám (HSDS) (PWS populációhoz viszonyított) változásának értékelése volt a PWS-ben szenvedő gyermekek 1 éves Norditropin kezelésének hatására. A másodlagos célkitűzés ugyanezen populáció esetében a HSDS a kezelés kezdetétől a Norditropin kezelés utolsó megfigyeléséig regisztrált (PWS populációhoz viszonyított) változásának, a testfelépítés változásának (zsírmassza és testzsír-tömeg), növekedési ütemének (HV) és növekedési ütem változásának értékelése volt. A biztonságosságot a nemkívánatos események, a HbA1c, az IGF-I, a hematológia, a TSH, az össz-T3 és T4, valamint a szabad T3 és T4 alapján értékelték.

Hatásosság

A GHLiquid-1961 vizsgálatba Európában negyvenegy (41), genetikailag dokumentált PWS-ben szenvedő gyermek (19 lány és 22 fiú) került bevonásra. A gyermekek az első Norditropin dózis alkalmazás idején növekedési hormon terápia szempontjából naivak voltak. Az alacsony termet

mértéke nem volt korlátozáshoz kötve, és a gyermekeknek a kezelés megkezdésekor prepubertás korúaknak kellett lenniük. A bevonáskori átlag életkor 3,8 év volt (min. 0,4 év; max. 12,2 év). Minden gyermek a kaukázusi rasszhoz tartozott. A vizsgálatban az alkalmazott Norditropin dózist az orvos választotta meg, majd a kezelési időszak során megfelelően korrigálták azt (az átlag dózis 0,03 mg/kg/nap volt).

A PWS populációhoz standardizálva a HSDS 0,9 értékű, átlagos becsült növekedését figyelték meg 1 éves Norditropin kezelés után a PWS-ben szenvedő, alacsony gyermekek körében. Az utolsó megfigyelésig (körülbelül 6 év) elért, becsült HSDS növekedés értéke 1,3 volt. A HSDS a kiinduláskori -0,3 átlagértékhez képest 1,1-re emelkedett az utolsó megfigyelés idejére.

A normál populációhoz standardizálva a HSDS 0,7 értékű, átlagos becsült növekedését figyelték meg 1 éves Norditropin kezelés után a PWS-ben szenvedő, alacsony gyermekek körében. Az utolsó megfigyelésig elért, becsült HSDS növekedés értéke 1,1 volt. A HSDS a kiindulási -1,8-as átlagról -1,2-re javult 1 év után, illetve -0,7-re az utolsó megfigyelés idejére (körülbelül 6 év után).

A -2 feletti HSDS értékkel rendelkező gyermekek száma 19 (46%) volt a kiinduláskor, 27 (66%) 1 év kezelés után, és 35 (85%) az utolsó megfigyelés idején. Tehát 41-ből 35, PWS-ben szenvedő gyermek (85%) testmagassága esett az egészséges gyermekek referencia tartományába a Norditropin kezelést követően. Az átlag HSDS ezen alcsoport esetében -0,6 volt az 1. évben, illetve -0,4 az utolsó megfigyelés idején.

A testfelépítés javult, a testtömeg átlagos becsült növekedése 9,9%, a testzsír-tömeg egyidejű csökkenése 9,9% volt 1 év Norditropin kezelés után. A zsírmentes testtömeg a kiindulási értékhez képest 9,1%-kal emelkedett az utolsó megfigyelés idejére.

A tényleges zsírmentes testtömeg-százalék 61,8% volt a kiinduláskor, 71,9% az 1. évben és 72,9% az utolsó megfigyelés idején. A tényleges testzsír-tömeg százaléka 38,2% volt a kiinduláskor, 28,1% az 1. évben és 27,1% az utolsó megfigyelés idején.

A fenti adatokat figyelembe véve a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Norditropin javallatának a PWS-ben szenvedő gyermekek esetében való kiterjesztésére vonatkozó kérelem alapját képező GHLiquid-1961 vizsgálat nem kontrollált, nyílt és retrospektív volt, és nem állt összhangban a pivotális igazolás módszertani szabványaival.

A fenti, általános hiányosságon felül a GHLiquid-1961 vizsgálat egyéb vonatkozásai is felkeltették a CHMP aggodalmát; ilyenek voltak nevezetesen a vizsgálati eredmények alábbiakban összefoglalt validitása és minősége.

A módosítási kérelem dokumentációjában a Novo Nordisk által a PWS-ben szenvedő gyermekek esetében az alacsony termet és a módosult testfelépítés kezelésére javasolt dózis 0,025-0,035 mg/kg/nap volt. Az egyes, érintett tagállamok (CMS) által a CMDh beterjesztés során megfogalmazott kérelem alapján a forgalomba hozatali engedély jogosultja elfogadta, hogy a PWS esetén ajánlott dózis 0,035 mg/kg/nap legyen, ami az azonos indikációban jóváhagyott, két másik növekedési hormonéval megegyező.

A CHMP véleménye szerint a javasolt dózis (azaz 0,035 mg/kg/nap) magyarázata továbbra sem világos. Az ajánlott dózis nem felel meg a GHLiquid-1961 vizsgálatban értékelt dózisnak, amelyet az orvos szabadon választott meg, és amely átlagosan 0,03 mg/kg/nap volt. Továbbá az egyéb növekedési hormon készítmények ajánlott dózisának elfogadása nem minősült megfelelőnek, mivel a Norditropin hatásossága eltérőnek bizonyult, és a két másik készítmény ajánlott dózisa az egyéb javallatok, vagyis Turner-szindróma és krónikus vesebetegség esetén eltérő volt.

Másik aggályos pontot az a tény jelentett, hogy a bevonási kritériumok megfogalmazása alapján kétséges volt, hogy minden beteget a vonatkozó központokból vontak-e be a vizsgálatba. A bevonási kritériumok a következők voltak: genetikailag diagnosztizált PWS-ben szenvedő, a központban legalább 1 éve Norditropin kezelésben részesülő, prepubertás korú gyermekek. Olyan gyermekek is bevonásra kerülhettek, akik mindössze egy dózisnyi Norditropin kezelésben részesültek. A forgalomba hozatali engedély jogosultja további tájékoztatásban nem részesült azon, PWS-ben szenvedő, többi gyermekkel kapcsolatban, akik tájékoztatás utáni beleegyező nyilatkozatát nem szerezték meg. A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a vizsgálat retrospektív elrendezése okán a beválasztás elfogultsága nem zárható ki.

Az adatok minősége is megkérdőjelezhető volt, mivel olyan, alapvető adatok, mint a kiindulási testmagasság, a betegek 10%-ának esetében hiányoztak. A kiindulási testmagasság csupán 37 beteg esetében állt rendelkezésre. Az IGF-1 SDS kiindulási értéke csupán 28 beteg esetében állt

rendelkezésre. A növekedési ütem változására vonatkozó adatok érvénytelennek minősültek, mivel a vizsgálat előtti testmagasság-mérések hiányosak voltak.

Továbbá a Norditropin PWS-beni javallatának nem csak a növekedés javulása, hanem a testfelépítés javulása is részét képezi. Tehát a testfelépítésnek is fő végpontnak kellett volna lennie. A testfelépítésre vonatkozó adatgyűjtési gyakorlat azonban a három központ esetében eltérő volt. Az egyik központ egyáltalán nem gyűjtött a testfelépítésre vonatkozóan adatokat, a másik két központ esetében pedig csak 11 gyermek esetében állt rendelkezésre adat. A 41-ből mindössze 11 gyermek adata elégtelen ahhoz, hogy e végpont tekintetében bármilyen következtetésre jussunk.

A növekedési ütem értékes végpont lett volna, azonban ezzel kapcsolatban nincs rendelkezésre álló adat. A végleges, felnőttkori testmagasságra vonatkozó adatok nem lettek megadva.

Összességében, az összegyűjtött, retrospektív adatok elégtelenek voltak, és minőségük nem volt megfelelő.

Biztonságosság

A Norditropin expozíció ideje alatt (expozíció átlagos időtartama 4,1 év, 0,3-tól 9,5 évig terjedően) 31, PWS-ben szenvedő gyermek esetében (75,6%) összesen 128, nemkívánatos eseményt jelentettek. Az események többsége enyhe/mérsékelt súlyosságú volt. A leggyakoribb, nemkívánatos események a következők voltak: gyermekek esetében gyakori légúti fertőzések (a gyermekek 14,6%-ának esetében) és a PWS-ben gyakori szkoliózis (a gyermek 19,5%-ának esetében). Tizenhét gyermek (41,5%) 33 nemkívánatos eseményét (33,26%) minősítették a Norditropin kezeléssel valószínűleg/lehetségesen összefüggőnek. A leggyakoribb, valószínűleg/lehetségesen összefüggő, nemkívánatos események a következők voltak: szkoliózis (8 gyermek, azaz 19,5% esetében) és alvási apnoe (3 gyermek, azaz 7,3% esetében). Halálesetet nem jelentettek.

A szomatropint tartalmazó készítmények biztonságossági profilja jól ismert. A klinikai gyakorlatban alvási apnoe és hirtelen halál előfordulását jelentették a kezelés megkezdése után Prader-Willi szindrómában szenvedő olyan betegeknél, akiknél a következő rizikófaktorok közül egy vagy több fennállt: súlyos elhízás, az anamnézisben szereplő felső légúti obstrukció vagy alvási apnoe, vagy azonosíthatatlan légúti fertőzés.

A benyújtott retrospektív adatokkal kapcsolatban új biztonságossági aggály nem merült fel.

Előny-kockázat

A hatásosság tekintetében a rendelkezésre álló adatok alapján a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Norditropin hatásosságának PWS-ben való igazolása korlátozott és nem megbízható, egyértelműen gyenge minőségű adatok alapján történt. Az elsődleges hatásossági elemzésbe csak 33 gyermeket vontak be, és a beválasztás elfogultsága a vizsgálati elrendezés miatt nem kizárható. Továbbá az adatok minősége is megkérdőjelezhető, mivel a testmagasságra vonatkozó, kiindulási mérések a vizsgálatba bevont személyek 10%-ának esetében hiányoztak. A Norditropin hatásossága ismeretlen az olyan, másodlagos fő végpontok esetében, mint a testfelépítés és a növekedési ütem. Nem állnak rendelkezésre a végleges, felnőttkori testmagasságra vonatkozó adatok. Továbbá a retrospektív vizsgálatban a dózisok széles spektrumát használták (átlag dózis: 0,03 mg/kg/nap – legfeljebb 0,06 mg/kg/nap). A CHMP véleménye szerint a javasolt dózis (azaz 0,035 mg/kg/nap) magyarázata nem világos.

A biztonságosság tekintetében a benyújtott retrospektív adatokkal kapcsolatban biztonságossági aggály nem merült fel.

Összefoglalva, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott, különösen a hatásosság alátámasztását szolgáló adatok nem elégségesek a javallatok PWS-ben való kiterjesztésének igazolására.

Ezen felül nem minősül elfogadhatónak a másik növekedési hormon készítménnyel összefüggő, prospektív adatokra hivatkozni azonos dózis melletti, azonos indikációra vonatkozó kérelem esetén, tekintettel a Norditropin forgalomba hozatali engedélyének jogalapját, vagyis a 2001/83/EK irányelv 8(3) cikkét.

Az elutasítás indoklása

Tekintettel arra, hogy:

- A Bizottság mérlegelte a Dánia által a Bizottság 1234/2008/EK rendeletének 13. cikke értelmében benyújtott betérjesztésre vonatkozó értesítést.
- A Bizottság áttekintette a forgalomba hozatali engedély által benyújtott összes, rendelkezésre álló adatot, amelyek célja a Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro és kapcsolódó nevek biztonságosságának és hatásosságának alátámasztása a következő, kérelmezett javallatban: „A növekedés és testfelépítés javítása megfelelő genetikai vizsgálattal igazolt Prader-Willi szindrómában (PWS) szenvedő gyermekek esetében”.
- A Bizottság véleménye szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultja által különösen a hatásosság alátámasztására vonatkozóan benyújtott adatok korlátozottak, mivel retrospektív, megfigyeléses, nem összehasonlító vizsgálatból származnak. Ezen felül az adatok nem minősülnek megbízhatónak, ezért a Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja a kérelmezett indikációban kedvezőtlen.
- A Bizottság véleménye szerint továbbá, a Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro és kapcsolódó nevek javallatainak kiterjesztésére vonatkozó kérelem alátámasztására benyújtott részletek nem felelnek meg az engedélyezett termékekre vonatkozó, a 2001/83/EK irányelv 8(3) cikke szerinti követelményeknek.

a CHMP a Norditropin SimpleXx, Norditropin NordiFlex, Norditropin FlexPro és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyére vonatkozó módosítás elutasítását javasolta.